

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 7/48, 31/565</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/62753</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Oktober 2000 (26.10.00)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP00/02999 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 5. April 2000 (05.04.00) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 199 18 644.8 16. April 1999 (16.04.99) DE 60/130,624 26. April 1999 (26.04.99) US <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). DITTGEN, Michael [DE/DE]; Heidenberg 35/37, D-99510 Apolda (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> ZIMMERMANN, Holger [DE/DE]; Triniusstrasse 12, D-98693 Ilmenau-Roda (DE). FRICKE, Sabine [DE/DE]; An der Riese 1b, D-07749 Jena (DE). VÖLKEL, Christoph [DE/DE]; Bibliotheksweg 3, D-07743 Jena (DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemer- allee 12b, D-14195 Berlin (DE). <b>(74) Anwalt:</b> LEYBACH, Holger; Jenapharm GmbH & Co. KG, Patentabteilung, Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> PHARMACEUTICAL OR COSMETIC COMPOSITIONS FOR THE LOCAL, INTRADERMAL APPLICATION OF HORMONES <b>(54) Bezeichnung:</b> PHARMAZEUTISCHE ODER KOSMETISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR LOKALEN, INTRADERMALEN APPLIKATION VON HORMONEN <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to pharmaceutical or cosmetic compositions for the local, intradermal application of estrogens that contain at least one estrogen combined with a structural agent in a common matrix. Such systems in the form of creams, ointments, emulsions, suspensions, gels or other semi-solid systems guarantee that the hormones remain in the skin in high concentrations and for a longer period of time and are not absorbed by the system. The inventive compositions are used in the treatment of skin aging or for reducing wrinkles.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Beschrieben werden pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen zur lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen, enthaltend mindestens ein Estrogen in Kombination mit einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix. Derartige Systeme in Form von Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen gewährleisten, daß die Hormone langanhaltend in hoher Konzentration in der Haut verbleiben und nicht systemisch verfügbar sind. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen dienen der Behandlung von Hautalterung und zur Faltenreduktion der Haut.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**PHARMAZEUTISCHE ODER KOSMETISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR LOKALEN, INTRADERMALEN APPLIKATION VON HORMONEN**

Die Erfindung betrifft pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzungen zur  
5 lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen.

Weibliche Sexualhormone können hinsichtlich ihrer estrogenen Wirkung als stark und schwach wirksam unterschieden werden. Pharmakologisch gilt Estriol als schwach wirksames Estrogen, d.h. die systemische Wirksamkeit ist im Vergleich zu den anderen  
10 Estrogenen wesentlich geringer. Überraschenderweise wurde jedoch von Punnonen et. al. (Punnonen R., Vaajalahti P., Teisala K., Ann. Chir. Gynaecol. Suppl. 1987, 202, 39 - 41) gefunden, daß Estriol nach lokaler Applikation die Elastizität der Haut aufrechterhält. Dies geschieht durch die Erhöhung dicker, zueinander orientierter elastischer Fasern, wie auch durch Eingriff in die Kollagen-Synthese (Schmidt, J. B., Binder, M., Demschik,  
15 G., Bieglmayer C., Reiner, A., Int. J. Dermatol. 1996, 35, 669 -74).

Wie Wendker et. al. (Arch. Derm. Res. 1976; 256: 67 - 74) bereits feststellten, ist das Penetrationsvermögen von Estriol gegenüber anderen Estrogenen sehr gering. Es gelingt also mit herkömmlichen galenischen Zubereitungen (Oleogele, Hydrogele,  
20 Emulsionssalben) nur unzureichend, Estriol in die menschliche Haut zu transportieren. Dennoch gelangt ein erheblicher Teil des penetrierten Wirkstoffs in die Blutbahn.

Transdermale therapeutische Systeme sind dazu geeignet, den Wirkstoff insbesondere durch die Haut zu befördern, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von Penetrations-  
25 und/oder Permeationspromotoren. Diese bewirken häufig eine vorübergehende Schädigung der oberen Hautschichten, welche deren Einsatz problematisch macht.

DE 196 35 883 A1 beschreibt ein transdermales therapeutisches System einer Kombination von Estriol mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen; bevorzugt solchen, welche die unterstützende Wirkung von Estriol bei der Behandlung von  
30 Osteoporose, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz ausnutzen, dazu zählen beispielsweise Beta-Blocker und Ca-Antagonisten.

**BESTÄTIGUNGSKOPIE**

WO 95/22322 beschreibt ein transdermales therapeutisches System zur Applikation von Sexualsteroiden, welches im Falle von Estriol Penetrationsverstärker und Kristallisationsinhibitoren enthält. Diese Systeme sind für eine intradermale Anwendung unbrauchbar, da das Ziel dieser Systeme sein soll, den Wirkstoff systemisch verfügbar zu machen.

Dagegen beschreibt WO 93/18774 die Verwendung von Estriol zur Herstellung eines transdermalen, den Wirkstoff kontinuierlich freisetzenden Arzneimittels zur Behandlung von klimakterischer Osteoporose. Hierbei wird eine galenische Formulierung offenbart, welche die vollständige systemische Verfügbarkeit von Estriol gewährleistet.

EP 0 765 663 A2 beschreibt die Verwendung von Dienogest oder eine Kombination von Dienogest und einem Estrogen zur Behandlung von Acne vulgaris, Seborrhoe, Alopezie und Androgenisierungssymptomen der Frau mit einer pharmazeutischen Zubereitung, die lokal den Wirkstoff verfügbar macht und systemische Nebenwirkungen verhindert. Ziel dieser Erfindung ist es jedoch, Dienogest lokal zur Verfügung zu stellen, wobei das Estrogen, wenn nötig, lediglich als unterstützendes Agens zugesetzt werden soll.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es eine pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzung zu schaffen, bei der die Hormone in den oberen Hautschichten gehalten werden und wobei die Hormone keine systemische Wirkung aufweisen.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß eine pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzung zur lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen, enthaltend mindestens ein Estrogen in Kombination mit einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix geschaffen wird.

Unter dem Begriff „Estrogen“ werden in der vorliegenden Erfindung steroidale oder nichtsteroidale Substanzen, die das Wachstum der Genitalorgane stimulieren, die weibliche Sexualcharakteristika entwickeln und die ein ruhendes Endometrium mehr oder weniger proliferieren können, insbesondere Human-Estrogene, wie Estron, Estradiol, Estratriol, Equiden-Estrogene, wie Equilin, 17 $\alpha$ -Estradiol, Phytoestrogene, wie Rhaponticin, verstanden.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn das Estrogen ein synthetisches oder biogenes Estrogen oder eine Verbindung ist, welche eine der vorgenannten Verbindungen nach Applikation rasch abspaltet, beispielsweise verestertes Estrogen, wie Estradiolvalerat oder -benzoat, Estrogensulfamat, konjugiertes Estrogen, wie Estronsulfat oder  
5 Estriolglukuronid, oder ein Gemisch natürlicher und/oder synthetischer Estrogene darstellt, wie beispielsweise ein Extrakt aus bestimmten Palmkernen.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist es, daß das Estrogen Estriol oder  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Estradiol ist oder eine Verbindung ist, welche eine der vorgenannten Verbindungen nach  
10 Applikation rasch abspaltet.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß der Strukturbildner beispielsweise ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.  
15

Besonders vorteilhaft ist es, daß die Matrix eine molekulardisperse Verteilung des Estrogens in einem Strukturbildner ist, wobei der Strukturbildner beispielsweise ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.  
20

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, daß die molekulardisperse Verteilung zusätzlich einen Hilfsstoff enthält, welcher beispielsweise ausgewählt ist aus Polyethylenglycolen, Polyvinylpyrrolidonen, Cellulosederivaten oder deren Mischungen.

25 Erfindungsgemäß ist es auch, daß die Matrix in einer für die intradermale Anwendung geeigneten Grundlage, wie beispielsweise Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen gelöst, suspendiert oder emulgiert ist.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der  
30 erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels, beispielsweise von Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen, zur Behandlung von Hautalterung und zur Faltenreduktion der Haut.

Es kommt also vor allem darauf an, die systemische Wirkung der Hormone (Estrogene) so gering wie möglich zu halten. Die systemische Verfügbarkeit ist in diesem Falle eine Wirkung, die für die lokale Anwendung in der Haut unerwünscht ist.

- 5 Im Gegensatz zu den Zubereitungen des Standes der Technik bewirkt die erfindungsgemäße Zusammensetzung zwar die Permeation von Estrogenen durch die Haut hindurch, aber eine hohe systemische Verfügbarkeit und Wirkung tritt nicht auf.

- 10 Die vorliegende Erfindung löst somit in hervorragender Weise die Aufgabe eine pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, welche Hormone, vorzugsweise Estriol,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Estradiol, in ausreichendem Maße in die Haut eindringen läßt (Penetration) und gleichzeitig das Hormon in den oberen Hautschichten als Depot fixiert, so daß die Hormone die Haut nicht vollständig durchdringen (Permeation). Dadurch ist es überraschenderweise möglich, Alterungserscheinungen der  
15 Haut bzw. Faltenbildung zurückzudrängen oder den status quo zu bewahren.

- Der Grundgedanke der Erfindung besteht darin, daß durch die erfindungsgemäße Zubereitung Wasser in den oberen Schichten der Haut angereichert wird, das als Depot für die Hormone dient. Dadurch scheint eine lokale Wirksamkeit ermöglicht zu werden,  
20 jedoch gleichzeitig ein Durchdringen der Haut und damit eine systemische Wirkung ausgeschlossen.

- In einer Vielzahl systematischer Untersuchungen mit den für eine Beeinflussung des Hautdurchtritts bekannten Stoffen wurde gefunden, daß in jedem Falle der Anwendung  
25 dieser Stoffe auch der Hautdurchtritt und damit die systemische Verfügbarkeit gefördert wird. Überraschenderweise zeigte sich, daß spezielle Strukturbildner geeignet sind, Hormone in der Haut anzureichern. Die Hormone werden zunächst mit den Strukturbildnern in eine gemeinsame Matrix gebracht. Hierzu sind gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe erforderlich. Aus der Matrix aus Hormon und Strukturbildner und  
30 gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen wird mit einem geeigneten Dispersionsmittel die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung hergestellt. Als pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung kommen Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gele und ähnliche halbfeste Systeme in Frage. Zur Herstellung dieser Matrix werden an sich bekannte Technologien wie Sprühtrocknung, oder Sprüheinbettung verwendet.

Es ist bekannt, daß Strukturbildner der Wasserstruktur, zu denen beispielsweise Saccharose, Lactose oder Mannitol gehören, nach Hüttenrauch und Fricke [Hüttenrauch et al., Pharmazie 40, H. 6, 1985] die Wasserstruktur dahingehend beeinflussen können, daß aufgrund der Erhöhung des Ordnungsgrades des Wassers dieses hydrophobisiert wird. Das hat zur Folge, daß in die Haut eindringendes Wasser durch diese Substanzen in den oberen lipophilen Hautschichten, speziell in den "intercellular spaces" gehalten werden kann. Dieses "Depot" führt zu einem Feuchthalten und gleichzeitigen Straffen der behandelten Haut.

Diese verstärkte Einlagerung von Wasser in die Haut kann mit hochauflösender NMR-Bildgebung nachgewiesen werden. Es gelang, nach Auftragen einer erfindungsgemäßen Zubereitung, die eine Matrix aus Hormon und einem geeigneten Strukturbildner enthält, das Bild gemäß Figur 1 zu erhalten. Im Vergleich der Seiten des Fingers links oben (L) und rechts unten (R) zeigt Fig. 1, daß durch die erfindungsgemäße Zubereitung in verstärktem Maße Wasser in die oberen Hautschichten eingelagert wird, wodurch hier ein Hormondepot entsteht. Die hellen Bereiche der dargestellten Fingerkuppe (R) zeigen eine deutlich erhöhte Signalintensität der Protonenspindichten in den Hautarealen, die mit der Creme, die Strukturbildner enthält, behandelt wurden. Die dunklen Bereiche (L) zeigen eine Vergleichszubereitung ohne Strukturbildner, bei der die Wassereinlagerung nicht geschieht und das Hormon nicht gespeichert wird. Durch Bestimmung der Hormonkonzentration in der Blutbahn konnte gezeigt werden, daß im Falle der Vergleichszubereitung (L) verstärkt Hormon die Haut durchdringt und damit systemisch verfügbar wird. Bei der Zubereitung mit Strukturbildner (R) liegen die Hormonkonzentrationen unter der Nachweisgrenze, das heißt hier verbleibt das Hormon im Hautdepot.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß also dadurch gelöst, daß Hormone, vorzugsweise Estrogene wie Estriol oder Estradiol mit einem Strukturbildner der Wasserstruktur in eine Matrix eingebracht werden. Dies kann in Form einer festen Dispersion, eines gesprühten Prämixes (Vormischung) oder einer Mischung beider Formen erfolgen.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

### Beispiel 1

Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Estriol

#### 5 a) Herstellung der Matrix

Mittels Sprühtrocknung wird eine Matrix folgender Zusammensetzung hergestellt:

Estriol	2 Masseteile
---------	--------------

Lactose	8 Masseteile
---------	--------------

Im Sprühprodukt ist Estriol gegenüber der Ausgangssubstanz partiell amorphisiert und hat eine Teilchengröße kleiner 8 µm (50 %).

#### b) Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung

Matrix	1,500 g
Dequaliniumchlorid	0,025 g
Docusat-Natrium	0,200 g
Propylenglycol	2,000 g
Dimeticon 350	2,000 g
selbstemulgierendes Glycerolmonostearat	5,000 g
mittelkettige Triglyceride	5,000 g
Softisan 601	35,000 g
Nicotinamid	6,100 g
Aqua	43,175 g

10

### Beispiel 2

Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Estradiol

#### a) Herstellung der Matrix

Mittels Sprühtrocknung wird eine Matrix folgender Zusammensetzung hergestellt:

Estradiol	3 Masseteile
-----------	--------------

Mannitol	7 Masseteile
----------	--------------

15 Im Sprühprodukt ist Estradiol gegenüber der Ausgangssubstanz partiell amorphisiert und hat eine Teilchengröße kleiner 8 µm (50 %).

20



## b) Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung

Matrix	1,25 g
Polyacrylsäure	0,50 g
Triethanolamin	0,50 g
Ethanol 96 %	10,00 g
Aqua	ad 100,00 g

**Beispiel 3**

Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung mit Estriol

5 a) Herstellung der Matrix

Mittels Sprühtrocknung wird eine Matrix folgender Zusammensetzung hergestellt:

Estriol	1 Masseteil
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-	1 Masseteil
Copolymerisat 60/40 Lactose	8 Masseteile

Im Sprühprodukt ist Estriol gegenüber der Ausgangssubstanz amorphisiert und hat eine Teilchengröße kleiner 8  $\mu\text{m}$  (50%).

## 10 b) Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung

Matrix	5,00 g
Wollwachsalkoholsalbe	ad 100,00 g

**Beispiel 4**

Pharmakokinetik von Estriol nach Applikation einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1.

15

Die Figur 2 zeigt die Pharmakokinetik von Estriol aus einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1.

20

Die in Fig. 2 dargestellten Blutspiegel zeigen deutlich, daß das systemisch verfügbare freie Estriol nach Anwendung einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1 im subtherapeutischen Bereich von nur bis zu 10 pg/ml liegt. Die Permeation ist somit sehr schwach ausgeprägt.

**Beispiel 5**

In vitro Bestimmung des Gehalts an Estriol in exzidiierter Rindereuterhaut nach Applikation einer erfindungsgemäßen Zubereitung gemäß Beispiel 1.

- 5 Auf die exzidierte Rindereuterhaut (Dicke: ca. 1,0 mm, Fläche: 1,77 cm<sup>2</sup>) wurde eine pharmazeutische bzw. kosmetischen Zubereitung gemäß Beispiel 1 aufgetragen, die 1 % Estriol enthielt. Es wurde die transdermale Permeation mittels gesamtpermeierter Masse Estriol in 48 Stunden und die Penetration mittels Gehalt an Estriol im behandelten Hautareal bestimmt. Die Ergebnisse sind in Fig. 3 dargestellt.

10

Figur 3 ist eine Darstellung der permeierten und penetrierten Masse Estriol.

Die Masse Estriol, die in die Haut penetriert ist, ist nach 48 Stunden 50fach höher als diejenige, welche durch die Haut permeiert ist.

15

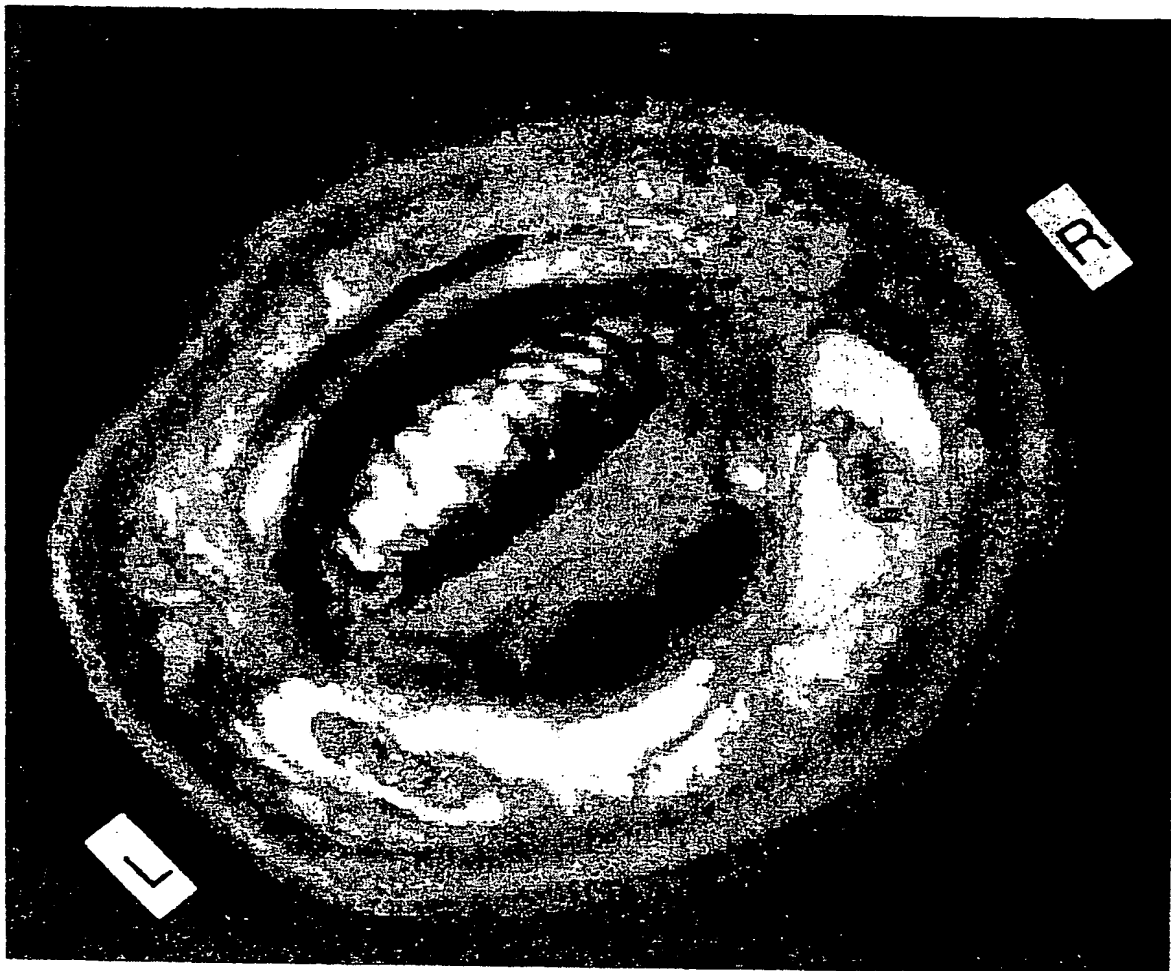
**Patentansprüche**

1. Pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzung zur lokalen, intradermalen Applikation von Estrogenen, enthaltend mindestens ein Estrogen in Kombination mit einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix.  
5
2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen ein synthetisches oder biogenes Estrogen oder eine Verbindung ist, welche eine der vorgenannten Verbindungen nach Applikation rasch abspaltet.  
10
3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen Estriol oder Estradiol ist.
4. Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Strukturbildner ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.  
15
5. Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix eine molekulardisperse Verteilung des Estrogens in einem Strukturbildner ist, wobei der Strukturbildner ausgewählt ist aus Saccharose, Lactose, Mannitol, Mannitose, Bernsteinsäure oder einer Mischung der vorgenannten Stoffe.  
20
6. Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die molekulardisperse Verteilung zusätzlich einen Hilfsstoff enthält, welcher ausgewählt ist aus Polyethylenglycolen, Polyvinylpyrrolidonen, Cellulosederivaten oder deren Mischungen.  
25
7. Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix in einer für die intradermalen Anwendung geeigneten Grundlage, nämlich Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen gelöst, suspendiert oder emulgiert ist.  
30

8. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche zur Herstellung von Cremes, Salben, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder anderen halbfesten Systemen zur Behandlung von Hautalterung und zur Faltenreduktion der Haut.

1/3

Fig.1



2/3

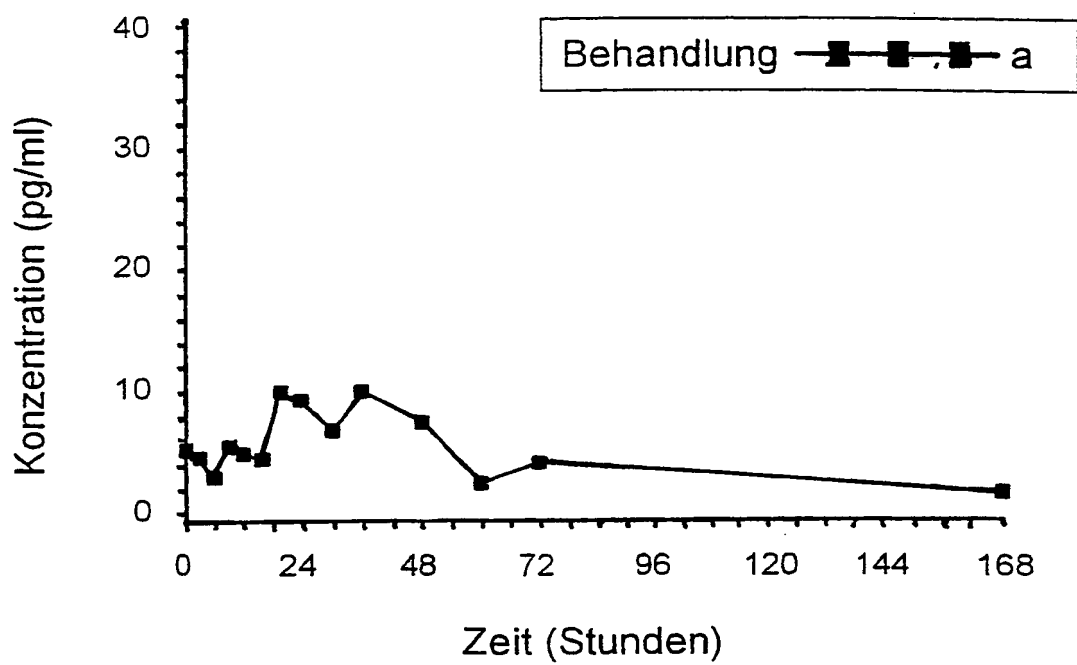


FIG. 2

3/3

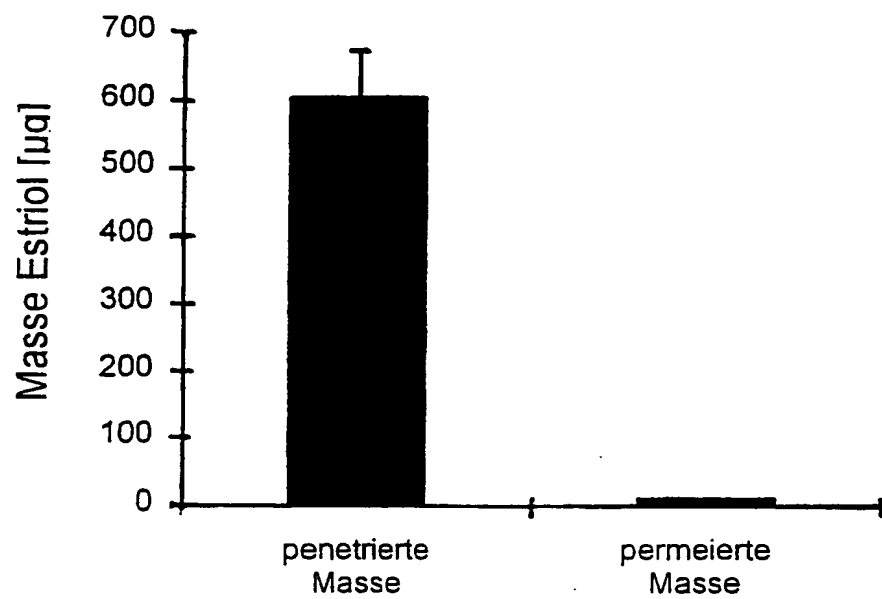


FIG. 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/02999

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K7/48 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 01 949 A (JENAPHARM GMBH) 16 July 1998 (1998-07-16)	1-7
Y	See also the whole document page 4, line 13 - line 28; claims 1-3,6,11,12	8
X	DE 196 52 196 A (JENAPHARM GMBH) 18 June 1998 (1998-06-18)	1-7
Y	page 3, line 52 - line 65; claims 1,4	8
X	WO 91 06289 A (WATSON LAB INC) 16 May 1991 (1991-05-16)	1-6
	page 49, line 7 - line 9; claims 1-3,6,7,9,18,22,25,31,32; example 10; table XIX	
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 2000

Date of mailing of the international search report

31/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Minas, S



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int lional Application No

PCT/EP 00/02999

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 16 927 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 31 August 1995 (1995-08-31) claims 1,3,4,6,19; example 2	1-6
X	DE 195 34 209 A (JENAPHARM GMBH) 20 March 1997 (1997-03-20)	1-5,7
Y	page 3, line 18 - line 29; claims 1,3,5,8; examples 9,10 & EP 0 765 663 A (JENAPHARM GMBH) 2 April 1997 (1997-04-02) cited in the application	8
X	EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2 July 1986 (1986-07-02) claims 1-3,5; examples 3,6; tables 1,2,6	1-3,6
X	WO 96 30000 A (SANOFI SA ;SAUNAL HENRY (FR); ILLEL BRIGITTE (FR)) 3 October 1996 (1996-10-03) claims 1,2,13-17,27; examples	1-3,6
X	DE 44 00 770 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 2 February 1995 (1995-02-02) page 3, line 55 - line 62; claims 1,7,11	1-3
Y	DE 196 34 206 A (REINKE LUDWIG DR) 5 March 1998 (1998-03-05) column 1, line 38 - line 41; claims 2,5; example 2	8
Y	WO 99 04748 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 4 February 1999 (1999-02-04) See also the whole document page 2, line 3 - line 21; claims	8
A	WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ;PENN STATE RES FOUND (US)) 23 July 1998 (1998-07-23) example 5	1-5
A	EP 0 275 716 A (UNIV NEW JERSEY) 27 July 1988 (1988-07-27) page 7, line 39 - line 44 page 9, line 15 - line 16; claims	1-7
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 552 (C-1006), 20 November 1992 (1992-11-20) & JP 04 210610 A (SHISEIDO CO LTD), 31 July 1992 (1992-07-31) abstract	1-8
A	DE 23 50 315 A (HAHN CARL DR GMBH) 17 April 1975 (1975-04-17) the whole document	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 00/02999

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19701949	A	16-07-1998	AU 6607898 A BR 9806747 A CN 1249679 T CZ 9902427 A WO 9830203 A EP 1014954 A PL 335446 A	03-08-1998 14-03-2000 05-04-2000 15-12-1999 16-07-1998 05-07-2000 25-04-2000
DE 19652196	A	18-06-1998	AU 5748098 A WO 9826762 A EP 0946149 A	15-07-1998 25-06-1998 06-10-1999
WO 9106289	A	16-05-1991	DK 127691 A EP 0452334 A JP 4502913 T	28-06-1991 23-10-1991 28-05-1992
DE 4416927	C	31-08-1995	AU 702502 B AU 2612795 A CZ 9602620 A WO 9531188 A EP 0758885 A FI 964534 A HU 75288 A JP 10500117 T NO 964799 A NZ 287410 A PL 317199 A SK 131196 A ZA 9503894 A	25-02-1999 05-12-1995 11-12-1996 23-11-1995 26-02-1997 12-11-1996 28-05-1997 06-01-1998 12-11-1996 26-08-1998 17-03-1997 09-04-1997 07-03-1996
DE 19534209	A	20-03-1997	CA 2185616 A EP 0765663 A US 5910493 A	17-03-1997 02-04-1997 08-06-1999
EP 0186019	A	02-07-1986	AT 95430 T AU 576650 B AU 5146185 A CA 1255592 A CS 8509647 A DD 243856 A DE 3587616 D DK 596085 A ES 550256 D ES 8702794 A FI 855124 A, B, GR 853101 A HR 920995 B HU 40581 A, B IE 60569 B JP 1973905 C JP 6104623 B JP 61155321 A KR 9302272 B PH 22931 A PT 81751 A, B SI 8512016 A US 4668232 A YU 201685 A	15-10-1993 01-09-1988 17-07-1986 13-06-1989 13-10-1989 18-03-1987 11-11-1993 23-06-1986 16-01-1987 01-04-1987 23-06-1986 15-04-1986 30-04-1999 28-01-1987 27-07-1994 27-09-1995 21-12-1994 15-07-1986 27-03-1993 24-01-1989 02-01-1986 31-10-1996 26-05-1987 31-08-1988

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/02999

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9630000	A	03-10-1996	FR 2732223 A	04-10-1996
			AU 704150 B	15-04-1999
			AU 5402296 A	16-10-1996
			BR 9607862 A	30-06-1998
			CA 2214845 A	03-10-1996
			CN 1182365 A	20-05-1998
			CZ 9703081 A	15-04-1998
			EP 0817621 A	14-01-1998
			HU 9904174 A	28-04-2000
			IL 117728 A	17-08-1999
			JP 11502828 T	09-03-1999
			NO 974507 A	29-09-1997
			PL 322502 A	02-02-1998
			SK 130697 A	03-06-1998
			US 6010716 A	04-01-2000
DE 4400770	C	02-02-1995	AU 707963 B	22-07-1999
			AU 1455295 A	01-08-1995
			CA 2181072 A	20-07-1995
			CZ 9602053 A	16-10-1996
			WO 9519162 A	20-07-1995
			EP 0739199 A	30-10-1996
			FI 962702 A	27-08-1996
			HU 74455 A	30-12-1996
			JP 9511229 T	11-11-1997
			NO 962933 A	12-09-1996
			NZ 278593 A	19-12-1997
			PL 315527 A	12-11-1996
			SK 91596 A	05-03-1997
			US 6090404 A	18-07-2000
			ZA 9500226 A	07-02-1996
DE 19634206	A	05-03-1998	NONE	
WO 9904748	A	04-02-1999	US 6030620 A	29-02-2000
			AU 8858598 A	16-02-1999
			EP 1003470 A	31-05-2000
WO 9831346	A	23-07-1998	US 5855913 A	05-01-1999
			EP 0954282 A	10-11-1999
			US 5985309 A	16-11-1999
EP 0275716	A	27-07-1988	AT 126068 T	15-08-1995
			AU 1242388 A	19-07-1989
			CA 1313623 A	16-02-1993
			CN 1021196 B	16-06-1993
			DE 3751447 D	14-09-1995
			DE 3751447 T	22-02-1996
			DK 402089 A	16-10-1989
			ES 2074982 T	01-10-1995
			GR 3018010 T	29-02-1996
			IE 69752 B	02-10-1996
			KR 9613236 B	02-10-1996
			NO 893214 A	16-10-1989
			NZ 223088 A	29-01-1991
			WO 8905663 A	29-06-1989
			US 4906169 A	06-03-1990
			US 5023084 A	11-06-1991

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 00/02999

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0275716 A		ZA 8709729 A	23-06-1988
JP 04210610 A	31-07-1992	JP 2957694 B	06-10-1999
DE 2350315 A	17-04-1975	AR 216737 A	31-01-1980
		AR 220095 A	15-10-1980
		AT 352284 B	10-09-1979
		AT 526678 A	15-02-1979
		AT 350730 B	11-06-1979
		AT 788374 A	15-11-1978
		AU 7353674 A	25-03-1976
		BE 820347 A	25-03-1975
		CA 1032080 A	30-05-1978
		CH 614119 A	15-11-1979
		DK 521574 A,B,	09-06-1975
		FI 290974 A,B,	07-04-1975
		FR 2246272 A	02-05-1975
		GB 1456590 A	24-11-1976
		IE 39936 B	31-01-1979
		IT 1045535 B	10-05-1980
		JP 50064442 A	31-05-1975
		LU 70997 A	06-03-1975
		NL 7413085 A	08-04-1975
		NO 141144 B	15-10-1979
		SE 405937 B	15-01-1979
		SE 7412528 A	07-04-1975
		US 4390532 A	28-06-1983

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In :tionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K7/48 A61K31/565

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 197 01 949 A (JENAPHARM GMBH) 16. Juli 1998 (1998-07-16)	1-7
Y	* siehe auch das gesamte Dokument * Seite 4, Zeile 13 - Zeile 28; Ansprüche 1-3,6,11,12	8
X	DE 196 52 196 A (JENAPHARM GMBH) 18. Juni 1998 (1998-06-18)	1-7
Y	Seite 3, Zeile 52 - Zeile 65; Ansprüche 1,4	8
X	WO 91 06289 A (WATSON LAB INC) 16. Mai 1991 (1991-05-16)	1-6
	Seite 49, Zeile 7 - Zeile 9; Ansprüche 1-3,6,7,9,18,22,25,31,32; Beispiel 10; Tabelle XIX	
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. August 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

31/08/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Minas, S

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 16 927 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 31. August 1995 (1995-08-31) Ansprüche 1,3,4,6,19; Beispiel 2	1-6
X	DE 195 34 209 A (JENAPHARM GMBH) 20. März 1997 (1997-03-20)	1-5,7
Y	Seite 3, Zeile 18 - Zeile 29; Ansprüche 1,3,5,8; Beispiele 9,10 & EP 0 765 663 A (JENAPHARM GMBH) 2. April 1997 (1997-04-02) in der Anmeldung erwähnt	8
X	EP 0 186 019 A (SCHWARZ GMBH) 2. Juli 1986 (1986-07-02) Ansprüche 1-3,5; Beispiele 3,6; Tabellen 1,2,6	1-3,6
X	WO 96 30000 A (SANOFI SA ; SAUNAL HENRY (FR); ILLEL BRIGITTE (FR)) 3. Oktober 1996 (1996-10-03) Ansprüche 1,2,13-17,27; Beispiele	1-3,6
X	DE 44 00 770 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 2. Februar 1995 (1995-02-02) Seite 3, Zeile 55 - Zeile 62; Ansprüche 1,7,11	1-3
Y	DE 196 34 206 A (REINKE LUDWIG DR) 5. März 1998 (1998-03-05) Spalte 1, Zeile 38 - Zeile 41; Ansprüche 2,5; Beispiel 2	8
Y	WO 99 04748 A (UNILEVER PLC ; UNILEVER NV (NL)) 4. Februar 1999 (1999-02-04) * siehe auch das gesamte Dokument * Seite 2, Zeile 3 - Zeile 21; Ansprüche	8
A	WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ; PENN STATE RES FOUND (US)) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Beispiel 5	1-5
A	EP 0 275 716 A (UNIV NEW JERSEY) 27. Juli 1988 (1988-07-27) Seite 7, Zeile 39 - Zeile 44 Seite 9, Zeile 15 - Zeile 16; Ansprüche	1-7
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 552 (C-1006), 20. November 1992 (1992-11-20) & JP 04 210610 A (SHISEIDO CO LTD), 31. Juli 1992 (1992-07-31) Zusammenfassung	1-8
	— -/-	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 23 50 315 A (HAHN CARL DR GMBH) 17. April 1975 (1975-04-17) das ganze Dokument	1-8

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. ionalles Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19701949 A	16-07-1998	AU 6607898 A BR 9806747 A CN 1249679 T CZ 9902427 A WO 9830203 A EP 1014954 A PL 335446 A	03-08-1998 14-03-2000 05-04-2000 15-12-1999 16-07-1998 05-07-2000 25-04-2000
DE 19652196 A	18-06-1998	AU 5748098 A WO 9826762 A EP 0946149 A	15-07-1998 25-06-1998 06-10-1999
WO 9106289 A	16-05-1991	DK 127691 A EP 0452334 A JP 4502913 T	28-06-1991 23-10-1991 28-05-1992
DE 4416927 C	31-08-1995	AU 702502 B AU 2612795 A CZ 9602620 A WO 9531188 A EP 0758885 A FI 964534 A HU 75288 A JP 10500117 T NO 964799 A NZ 287410 A PL 317199 A SK 131196 A ZA 9503894 A	25-02-1999 05-12-1995 11-12-1996 23-11-1995 26-02-1997 12-11-1996 28-05-1997 06-01-1998 12-11-1996 26-08-1998 17-03-1997 09-04-1997 07-03-1996
DE 19534209 A	20-03-1997	CA 2185616 A EP 0765663 A US 5910493 A	17-03-1997 02-04-1997 08-06-1999
EP 0186019 A	02-07-1986	AT 95430 T AU 576650 B AU 5146185 A CA 1255592 A CS 8509647 A DD 243856 A DE 3587616 D DK 596085 A ES 550256 D ES 8702794 A FI 855124 A, B, GR 853101 A HR 920995 B HU 40581 A, B IE 60569 B JP 1973905 C JP 6104623 B JP 61155321 A KR 9302272 B PH 22931 A PT 81751 A, B SI 8512016 A US 4668232 A YU 201685 A	15-10-1993 01-09-1988 17-07-1986 13-06-1989 13-10-1989 18-03-1987 11-11-1993 23-06-1986 16-01-1987 01-04-1987 23-06-1986 15-04-1986 30-04-1999 28-01-1987 27-07-1994 27-09-1995 21-12-1994 15-07-1986 27-03-1993 24-01-1989 02-01-1986 31-10-1996 26-05-1987 31-08-1988



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9630000 A	03-10-1996	FR 2732223 A	04-10-1996
		AU 704150 B	15-04-1999
		AU 5402296 A	16-10-1996
		BR 9607862 A	30-06-1998
		CA 2214845 A	03-10-1996
		CN 1182365 A	20-05-1998
		CZ 9703081 A	15-04-1998
		EP 0817621 A	14-01-1998
		HU 9904174 A	28-04-2000
		IL 117728 A	17-08-1999
		JP 11502828 T	09-03-1999
		NO 974507 A	29-09-1997
		PL 322502 A	02-02-1998
		SK 130697 A	03-06-1998
		US 6010716 A	04-01-2000
DE 4400770 C	02-02-1995	AU 707963 B	22-07-1999
		AU 1455295 A	01-08-1995
		CA 2181072 A	20-07-1995
		CZ 9602053 A	16-10-1996
		WO 9519162 A	20-07-1995
		EP 0739199 A	30-10-1996
		FI 962702 A	27-08-1996
		HU 74455 A	30-12-1996
		JP 9511229 T	11-11-1997
		NO 962933 A	12-09-1996
		NZ 278593 A	19-12-1997
		PL 315527 A	12-11-1996
		SK 91596 A	05-03-1997
		US 6090404 A	18-07-2000
		ZA 9500226 A	07-02-1996
DE 19634206 A	05-03-1998	KEINE	
WO 9904748 A	04-02-1999	US 6030620 A	29-02-2000
		AU 8858598 A	16-02-1999
		EP 1003470 A	31-05-2000
WO 9831346 A	23-07-1998	US 5855913 A	05-01-1999
		EP 0954282 A	10-11-1999
		US 5985309 A	16-11-1999
EP 0275716 A	27-07-1988	AT 126068 T	15-08-1995
		AU 1242388 A	19-07-1989
		CA 1313623 A	16-02-1993
		CN 1021196 B	16-06-1993
		DE 3751447 D	14-09-1995
		DE 3751447 T	22-02-1996
		DK 402089 A	16-10-1989
		ES 2074982 T	01-10-1995
		GR 3018010 T	29-02-1996
		IE 69752 B	02-10-1996
		KR 9613236 B	02-10-1996
		NO 893214 A	16-10-1989
		NZ 223088 A	29-01-1991
		WO 8905663 A	29-06-1989
		US 4906169 A	06-03-1990
		US 5023084 A	11-06-1991

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0275716 A		ZA 8709729 A	23-06-1988
JP 04210610 A	31-07-1992	JP 2957694 B	06-10-1999
DE 2350315 A	17-04-1975	AR 216737 A	31-01-1980
		AR 220095 A	15-10-1980
		AT 352284 B	10-09-1979
		AT 526678 A	15-02-1979
		AT 350730 B	11-06-1979
		AT 788374 A	15-11-1978
		AU 7353674 A	25-03-1976
		BE 820347 A	25-03-1975
		CA 1032080 A	30-05-1978
		CH 614119 A	15-11-1979
		DK 521574 A, B,	09-06-1975
		FI 290974 A, B,	07-04-1975
		FR 2246272 A	02-05-1975
		GB 1456590 A	24-11-1976
		IE 39936 B	31-01-1979
		IT 1045535 B	10-05-1980
		JP 50064442 A	31-05-1975
		LU 70997 A	06-03-1975
		NL 7413085 A	08-04-1975
		NO 141144 B	15-10-1979
		SE 405937 B	15-01-1979
		SE 7412528 A	07-04-1975
		US 4390532 A	28-06-1983

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**